591.19
JUNIOR UNIVERSITY
NOV
18
1893
LIBRARY

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung

des

Homoconiin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Ernst Scholten,

approb. Arzt aus Rees am Rhein.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung

des

Homoconiin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Ernst Scholten,

approb. Arzt aus Rees am Rhein.

Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 23.
Rectoratsjahr 1893/94.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Völckers,**
z. Z. Decan.

Meinen Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0167

Unter homologen Verbindungen versteht man solche, die sich durch Vertretung des Wasserstoffes durch Methyl von einander ableiten lassen, in ihrem chemischen Verhalten aber im allgemeinen übereinstimmen. Die Substanz, die sich durch — oder + CH_2 von einer wichtigeren, zuerst bekannt gewordenen, unterscheidet, pflegt man gewöhnlich kurzweg als Homoderivat zu bezeichnen.

Homoderivate der in den Pflanzen enthaltenen Stoffe sind bis jetzt nur sehr wenige bekannt geworden; als solche sind zu erwähnen: Atropin und Homatropin, Cocain und Cocäthylin, Morphin und Codein, Substanzen, die bisher medicinisch mehr oder weniger von Wichtigkeit geworden sind.

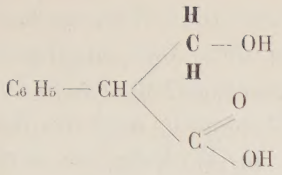
In der Litteratur sind mannigfache Angaben enthalten, die es ersichtlich machen, in welcher Weise die Wirkung der ursprünglichen Substanz durch das Einfügen resp. das Herausnehmen der Methylgruppe aus dem ursprünglichen Molecül geändert wird. Am genauesten ist dies für die im Opium enthaltenen homologen Körper, Morphin und Codein, festgestellt, die beide in der Hand des Arztes sich als kostbare Arzneimittel bewährt haben. Bezüglich der Constitution dieser beiden Körper ist leider zur Zeit nur wenig bekannt; das jedoch, was für uns hier in erster Linie inbetracht kommt, ist sicher gestellt, dass nämlich das Morphin eine sogenannte Phenolhydroxylgruppe besitzt, deren Wasserstoffatom gegen Methyl ausgetauscht wird, wenn man das Morphin künstlich in das Codein überführt. Durch eine solche, chemisch immerhin geringfügige Umwandlung wird die Wirkung ganz beträchtlich verändert.

Bezüglich des Morphin ist allgemein bekannt, dass sich der Organismus leicht und schnell an seine Wirkung gewöhnt der Art, dass bei Gebrauch des Mittels längere Zeit hindurch die Gefahr

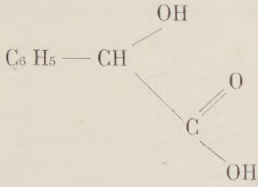
der chronischen Vergiftung droht. Die in den letzten Jahren über die Benutzung und Wirkung des Codein gemachten Erfahrungen lehren, dass diesem Alkaloid jene Eigenschaft fehlt. — Eine zweite, für viele unserer Kranken sehr unangenehme Wirkung des Morphin konnte bisher nicht resp. nur in untergeordnetem Maase bei Gebrauch seines Methyläthers beobachtet werden, nämlich die Störungen des Appetits, das Auftreten von Uebelkeit und Erbrechen. — Eine andere, den Verdauungskanal berührende Wirkung des Morphin fehlt dem Codein ganz: der beruhigende Einfluss auf die Darmperistaltik. Das Codein ist nicht im stande, den Darm ruhig zu stellen; es scheint vielmehr im Gegenteil die Bewegungen des Darmes noch etwas anzuregen. — Auf Circulation und Blutdruck wirkt das Morphin erheblich ein, den Blutdruck mehr weniger herabsetzend, während das Codein den Blutdruck unverändert lässt.

Auch bei Benutzung grosser Gaben beider Stoffe stellen sich wesentliche Unterschiede in der Wirkung ein; während das Morphin im allgemeinen beruhigt, Schlaf und Narkose bringt, sieht man nach der Einspritzung von Codein bald die Zeichen erhöhter Reflexerregbarkeit, dann heftige klonische und tonische Krämpfe. Die Wirkungskraft ist ganz bedeutend geändert. Von verschiedenen in der Litteratur in dieser Beziehung enthaltenen Angaben möchte ich hier nur die Ergebnisse von Untersuchungen anführen, die vor längerer Zeit im hiesigen Institut ausgeführt und in der Dissertation von Dr. Brüning besprochen wurden. Aus den damals festgestellten Tötungsgaben der beiden Alcaloide berechnet sich, dass das Codein bei den Tauben 4,54 mal, bei den Kaninchen sogar 4,92 mal stärker wirkt als das Morphin.

Während sich das Morphin und das Codein durch ein mehr an CH_2 unterscheiden, enthält Homatropin CH_2 weniger als Atropin. Auch bezüglich dieser beiden Homologen müssen wir zunächst erklären, dass die Constitution trotz zahlreicher, in dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen noch nicht völlig festgestellt ist. Bekannt ist, dass beide Ester des bis jetzt noch nicht künstlich hergestellten Tropin sind, eines stickstoffhaltigen Alcohols. Mit diesem ist, unter Wasserentziehung verknüpft, in dem Atropin Tropasäure, in dem Homatropin hingegen Mandelsäure, aromatische Säuren, deren Beziehungen aus folgenden Formelbildern ersichtlich sind:



:Tropasäure,



:Mandelsäure.

Leider sind wir nicht, wie es wohl wünschenswert, über die Unterschiede zwischen der Wirkung dieser beiden Substanzen unterrichtet; bekannt ist, dass die beiden Stoffe ungemein ähnlich wirken, das Homatropin wesentlich schwächer als das Atropin. Dieses Verhalten des Atropin macht ja gerade die künstlich herstellbare Substanz praktisch so ungemein wertvoll, weil, wie bekannt, die mydriatische Wirkung am Auge nach Homatropineinträufelung viel schneller verschwindet als nach Atropin; können wir es auch nicht ziffernmässig belegen, so ist doch kein Zweifel, dass, ähnlich wie beim Morphin und Codein, auch bei Homatropin und Atropin die Wirkungskraft verstärkt ist durch das Einfügen der CH_2 Gruppe.

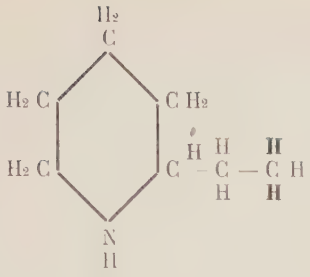
Auch bezüglich des dritten oben erwähnten Paares homologer Substanzen sind wir leider bis jetzt schlecht unterrichtet. Cocain und Cocäthylin, wie W. Merck die von ihm künstlich dargestellte Substanz genannt hat, unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung auch wieder durch ein + von CH_2, das dem Cocain zugefügt wurde. Bezüglich der Constitution beider Substanzen wissen wir zur Zeit nur, dass sie sich von einem stickstoffhaltigen Kern ableiten, dem Ecgonin, einem Körper, der sowohl Alkohol- wie Säurecharacter besitzt. Das Wasserstoffatom der Alkoholhydroxylgruppe ist in beiden zu berücksichtigenden Substanzen durch das Radical der Benzoesäure vertreten, während das Wasserstoffatom der Carboxylgruppe in dem Cocain durch Methyl, in dem Cocaethylin durch Aethyl ersetzt ist. Beide Körper sind demnach Ecgonin-Ester. — Über die Wirkung des Cocain sind wir im allgemeinen gut unterrichtet, dadegen wissen wir über die Cocaethylinwirkung nur sehr wenig. Herr Prof. Falck stellte mit Hülfe eines ihm von Merck zur Verfügung gestellten Präparates fest, dass beide Sub-

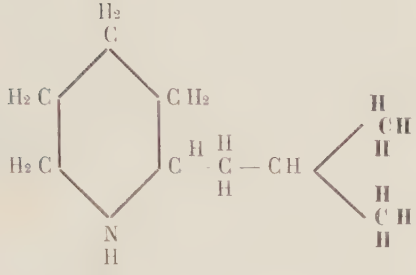
stanzen in ihrer local anaesthesierenden Wirkung fast vollkommen übereinstimmen, dass aber an dem Auge appliciert das Cocain ausser der Anaesthesie Mydriasis hervorruft, das Cocaethylin nicht. An Fröschen konnte festgestellt werden, dass die Wirkungsart im allgemeinen gleich, dass aber die Wirkung bei dem Cocaethylin geringer ausfällt, auch schneller wieder schwindet, wie bei dem Cocain.

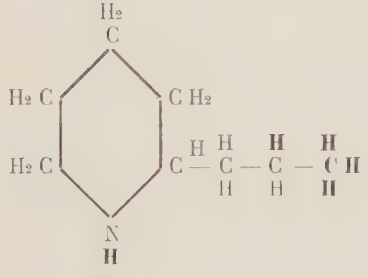
Während, wie oben schon betont, das Codein wie das Atropin stärker einwirken als die zugehörigen Homologen, ist bei dem Cocain-Cocaethylin das Verhältnis umgekehrt; man ist deshalb, zur Zeit wenigstens, nicht berechtigt die Regel aufzustellen, dass von homologen Körpern diejenigen stärker wirken, die das höhere Moleculargewicht besitzen, und muss wünschen, dass uns in dieser Beziehung weitere Aufschlüsse werden. Mit Rücksicht hierauf wurde es mit Freuden begrüsst, als Herr Dr. Stöhr eine Substanz zu Versuchen übergab, die als Homologe eines ziemlich stark wirkenden, genau bekannten Giftes angesprochen werden muss.

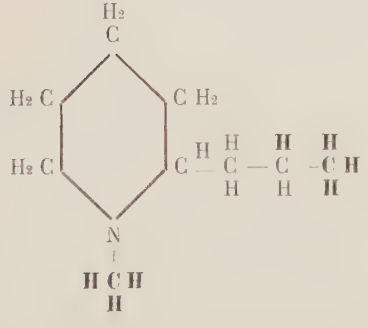
Herr Dr. Stöhr erhielt durch Einwirkung von Aceton auf α-Methylpyridin ein Condensationsproduct, das α-Isobutylenpyridin. Durch dessen Behandlung in alcoholischer Lösung mit metallischem Natrium entstand aus ihm die Piperidinbase, eine farblose, wasserklare, dem natürlichen Coniin zum Verwechseln ähnlich riechende Flüssigkeit, die auch hinsichtlich ihrer Löslichkeit in kaltem und warmem Wasser sich wie Coniin verhält, jedoch wesentlich höher, bei 181—182° siedet. Das Chlorhydrat bildet zarte, farblose Nadeln, die bei 194—195° schmelzen, in Wasser leicht löslich sind.

Die chemischen Beziehungen dieses Körpers, den Herr Dr. Stöhr Homoconiin genannt hat, zu dem Coniin und anderen Körpern dürften durch folgende Formelbilder deutlich werden:

1)  : Äthylpiperidin,

2)  : Homoconiin,

3)  : Coniin,

4)  : n-Methylconiin.

Zunächst ist ersichtlich, dass Coniin und Homoconiin sich dadurch von einander unterscheiden, dass der Seitenkette des Coniin eine Methylgruppe eingefügt ist, freilich nicht an dem letzten, dem dritten Kohlenstoffatom, sondern schon an dem zweiten: Die Propylgruppe ist nicht übergeführt in die normale Butyl-,

sondern in die Isobutylgruppe. Mit Rücksicht hierauf bezeichnete Herr Dr. Stöhr das Homoconiin auch mit dem Namen α-Isobutylpiperidin. Beide Substanzen können angesehen werden als Derivate des Aethylpiperidin: und zwar das Coniin als einfach methyliertes, das Homoconiin als zweifach methyliertes Aethylpiperidin.

Theoretisch sind eine grössere Zahl Homologe des Coniin möglich; von diesen hatte eins bisher schon ein besonderes Interesse, weil es neben dem Coniin in der Pflanze sich findet, das n-Methylconiin. Die Beziehungen dieser Substanz zu dem Coniin und Homoconiin sind ebenfalls aus obigen Formenbildern leicht zu erkennen.

Das uns zur Verfügung gestellte Präparat war das oben bereits erwähnte Chlorhydrat, von dem abgewogene Mengen in Wasser gelöst von Herrn Prof. Falck den Tieren unter die Haut gepritzt wurde.

1. Versuche an weissen Mäusen.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
1	14,11	1,05	74,40	Krampf, Lähmung, Tod nach $17^1/_2$ m.
2	14,11	0,975	69,09	» » » » $22^1/_4$ m.
3	18,52	1,25	67,54	» » » » $15^1/_2$ m.
4	18,14	1,225	67,54	» » » » $5^3/_4$ m.
5	15,65	1,025	65,50	»
6	19	1,2	63,16	
7	13,42	0,8	59,61	
8	20	1,15	57,5	»
9	20,09	1,1	54,77	» »
10	19,08	1,025	53,73	» »
11	20,47	1,05	51,29	» »
12	22,16	1,1	49,64	
13	20,91	1	47,83	
14	20,46	0,9	43,99	
15	21,68	0,88	40,36	» »
16	21,38	0,8	37,43	» »
17	21,40	0,75	35,04	» »
18	21,58	0,73	33,83	Schreckhaft, Schwäche.
19	23,10	0,75	32,47	» » ?
20	16,31	0,5	30,65	»
21	21,7	0,63	28,80	Keine Wirkung.
22	20,3	0,55	27,09	» »
23	20,13	0,5	24,84	»
24	18,41	0,38	20,37	

1. Versuch.

14,113 g schwere Maus.

9h 15½m: Einspritzung von 1,05 mg Homoconiinsalz.
17m: 17 Atmungen in 5 Sec.
19m: Schreckhaft.
20m: 19 Atmungen in 5 Sec.
21m: Etwas krampfig.
22m: Liegt langgestreckt, bewegt sich hin und wieder krampfig vorwärts.
26m: Stärkere krampfige Bewegungen; Zehen dabei stark flectiert.
28½m: Lag ruhig; fährt jetzt plötzlich in die Höhe und verfällt in Krampf.
30m: 7 Atmungen in 5 Sec., zwischen durch schwache Krämpfe.
31m: 4 Atmungen in 5 Sec., stärker krampfig, Schlagen des Schwanzes.
32m: 6 Atmungen in 15 Sec., mit Maulaufreissen und stärkeren Körperbewegungen.
32½m: 5 Atmungen in 15 Sec., verknüpft mit lebhaften krampfigen Bewegungen des Körpers und Zittern der Beine; die Atmungen werden jetzt langsamer und oberflächlicher bis zu:
33m: Letzte Inspiration.

2. Versuch.

14,112 g schwere Maus.

10h 10m: Einspritzung von 0,975 mg Homoconiinsalz.
11m: 18 Atmungen in 5 Sec.
16m: Stärkerer Krampf mit Flexion der Zehen; liegt dann langgestreckt.
18m: 11 Atmungen in 5 Sec.
19m: Stärkerer Krampf.
20m: Infolge äusserer Reize starke Reaction.
22m: 11 Atmungen in 5 Sec., krampfige Bewegungen des Hinterkörpers, die in der nächsten Zeit sich öfters wiederholen.
26m: Hin und wieder wird das Tier von Krämpfen durchzuckt, die den ganzen Körper befallen.

10h 27m: 9 Atmungen in 15 Sec.
30m: Fortdauernd krampfige Affection.
31½m: 5 Atmungen in 15 Sec., von krampfigen Zuckungen des Kopfes und anderer Teile begleitet. Die Atmung wird jetzt seltener und oberflächlicher bis zu
32¼m: Letzte Inspiration.

3. Versuch.

18.522 g schwere Maus.

9h 11m: Einspritzung von 1,25 mg Homoconiinsalz.
12m: 18 Atmungen in 5 Sec.
15m: 12 Atmungen in 5 Sec., krampfiges Zusammenfahren.
17½m: Beim Gehen erscheinen besonders die Hinterbeine krampfig afficiert.
18m: Stärkerer Krampf.
20m: 12 Atmungen in 5 Sec., liegt langgestreckt, wird dann krampfig vorwärts getrieben.
21½m: 14 Atmungen in 5 Sec., stärkerer Krampf.
22½m: Wieder stärkerer Krampf.
24m: 8 Atmungen in 5 Sec., wird krampfig hochgeschleudert.
25m: 6 Atmungen in 5 Sec., starker Krampf, die Atmung wird jetzt unregelmässig, erfolgt mit Maulaufreissen, wird dann selten und oberflächlich bis
26½m: Letzte Inspiration.

6. Versuch.

19 g schwere Maus.

8h 58m: Einspritzung von 1,2 mg Homoconiinsalz.
9h 2m: 13 Atmungen in 5 Sec.
5m: Geht krampfig.
7m: 10 Atmungen in 5 Sec., sitzt im allgemeinen ruhig.
8m: Zuckungen des Körpers.
10m: Krampf besonders des Hinterkörpers, Schwanz hochgerichtet.
13m: 9 Atmungen in 5 Sec., hin und wieder krampfige Bewegungen.
21m: 10 Atmungen in 5 Sec., schon längere Zeit ist der Kopf aufgestützt; wird er beim Gehen gehoben, so gerät er in Zitterbewegungen.

9h 24m: 11 Atmungen in 5 Sec., auch beim ruhigen Sitzen stellen sich jetzt Zitterbewegungen des Kopfes ein.

27m: 12 Atmungen in 5 Sec., starkes Kopfzittern, Zitterkrampf des Vorderkörpers, während der Hinterkörper ruhig bleibt.

30m: Fortdauernder Zitterkrampf des Vorderkörpers.

38m: 11 Atmungen in 5 Sec., häufig Zitterkrampf.

49m: 13 Atmungen in 5 Sec., hin und wieder noch Kopfzittern.

57m: 13 Atmungen in 5 Sec., Zitterkrämpfe fast geschwunden, Kopf während der Ruhe gestützt.

10h 13m: 14 Atmungen in 5 Sec.

24m: 16 Atmungen in 5 Sec., Kopf nicht mehr gestützt; erholt sich.

II. Versuch.

20.472 g schwere Maus.

9h 10m: Einspritzung von 1,05 mg Homoconiinsalz.

12m: 16 Atmungen in 5 Sec.

15m: Krampf des Hinterkörpers.

16m: Kann sich nur noch kriechend bewegen.

17m: 18 Atmungen in 5 Sec., liegt langgestreckt.

18m: Treibt krampfig vorwärts.

20m: Heftiger Krampf, Zehen flectiert.

21m: 16 Atmungen in 5 Sec., hin und wieder heftige Krämpfe, von denen das Tier in der nächsten Zeit noch häufig befallen wird, während der Krampfpausen langgestreckt daliegt.

32m: 17 Atmungen in 5 Sec., liegt noch immer langgestreckt.

34m: 15 Atmungen in 5 Sec., starkes Zittern des Vorderkörpers.

35m: Stärkerer Krampf, während dessen das Tier den Vorderkörper hochhebt, heftiger Zitterkrampf, mit starker Flexion der Zehen der Vorderbeine, während der Hinterkörper ruhig bleibt.

38½m: Das Tier sitzt wieder, heftiger Zitterkrampf des Vorderkörpers.

39½m: Der Anfall breitet sich über den ganzen Körper aus; bei lebhaft fortbestehender Atmung (17 Atmungen in 5 Sec.) stellen sich in der nächsten Zeit Anfälle von Zitterkrampf ein, der meist den ganzen Körper betrifft.

9h 54m: 15 Atmungen in 5 Sec., Vorderzehen nicht mehr flectiert, hin und wieder leichtes Zittern des Körpers.
9h 59m: Hin und wieder leichter Krampf des Vorderkörpers.
10h 16m: 18 Atmungen in 5 Sec., sitzt schon etwas besser, erholt sich wieder.

14. Versuch.

20,46 g schwere Maus.

8h 32m: Einspritzung von 0,9 mg Homoconiinsalz.
35m: 17 Atmungen in 5 Sec.
36m: Sehr schreckhaft.
42m: Geht eigentümlich steif vorwärts, sitzt dann mit gestütztem Kopfe.
45m: Schwache krampfige Affection des Hinterkörpers.
48m: 16 Atmungen in 5 Sec., liegt langgestreckt.
51m: Beim Gehen erscheinen die Hinterbeine krampfig, der Schwanz nach oben gekrümmt, sonst liegt das Tier langgestreckt.
59m: 16 Atmungen in 5 Sec., sitzt wieder mit aufgestütztem Kopf.
9h 21m: 15 Atmungen in 5 Sec., Verhalten wieder normal.

Die bei den vergifteten Mäusen beobachteten Erscheinungen waren folgende: Kleinste, eben wirksame Gaben Homoconiin veränderten das Verhalten der Tiere der Art, dass sie, verglichen mit anderen nicht vergifteten Mäusen auf äussere Reize (Geräusche) durch Zusammenfahren resp. sogar Hochspringen stärker reagierten. Zu dieser Schreckhaftigkeit fügte Steigerung der Giftmengen geringe Grade von Schwäche hinzu, die sich dadurch zu erkennen gaben, dass das Tier beim ruhigen Sitzen meist den Kopf aufstützte und nach noch grösserer Dosis mit Hals, Brust und Kopf langgestreckt auflag. Bei der Giftmenge, durch die dieser Grad der Schwäche, der Lähmung bedingt wurde, traten aber gleichzeitig zu der Schreckhaftigkeit noch krampfige Affectionen hinzu, die ganz besonders bei der Fortbewegung des Tieres sich im Hinterkörper bemerkbar machten, auch zu stärkerer, bogenförmiger Krümmung des Schwanzes Anlass gaben.

Heftiger traten diese Krampfaffectionen erst bei Benutzung von $^3/_4$ der Tötungsdosis auf. Das langgestreckt daliegende Tier wird jetzt häufiger, während die Atmung lebhaft (16—20 mal in 15 Secunden) fortbesteht, von heftigem, allgemeinem Krampfe heimgesucht, von dem es hin und wieder vorwärts getrieben resp. in

die Höhe geschnellt wird. Dieser Krampfzustand, wechselnd mit absoluter Ruhe des langgestreckt liegenden Tieres, kann längere Zeit bestehen. Später wich dann die Schwäche, die Lähmung mehr und mehr, sodass die normale Haltung wieder angenommen werden konnte. Bei dem Tiere stellen sich jetzt ganz eigentümliche Zitterkrämpfe ein; so lange diese Krämpfe dauerten, verharrte häufig der Hinterkörper ganz ruhig, während der Vorderkörper, besonders aber der Kopf und die Vorderfüsse lebhaft zitternde Bewegungen erkennen liessen; häufig wurde dabei gleichzeitig der Vorderkörper hochgehoben. Wie aus dem Protocoll des 11. Versuches näher zu ersehen, konnte diese Krampfaffection, während der die Atmung durchaus nicht behindert war, längere Zeit beobachtet werden; dann schwand sie mehr und mehr und machte bald dem normalen Verhalten Platz. — Dieser ganz charakteristische Krampf wurde immer beobachtet, sobald die Tiere etwas weniger als die Tötungsgabe erhalten hatten. Wurde letztere eingespritzt, dann fehlte diese Erscheinung, offenbar deshalb, weil die lähmende Einwirkung des Giftes der Entstehung des Krampfes hindernd entgegen trat. Die Protocolle über den 1. bis 3. Versuch lassen aber deutlich erkennen, dass auch die Tötungsdosen stärkere Krämpfe hervorrufen, die zu Beginn der Vergiftung bei ziemlich lebhafter Atmung, als directe Krämpfe angesprochen werden müssen, während sie offenbar im späteren Verlauf der Vergiftung, einige Zeit vor dem Tode, abhängig waren von der sehr stark beeinträchtigten Atmung; diese dyspnoischen Krämpfe dauerten fast bis zu dem Tode an.

Um das Homoconiin mit dem Coniin und n-Methylconiin vergleichen zu können, sei die Symptomatologie dieser beiden Gifte hier kurz angeführt. Nach den Untersuchungen von Martens bedingt das Coniin von den kleinsten Dosen ausgehend zunächst Schreckhaftigkeit, dann krampfiges Zittern, besonders des Hinterkörpers, und erst später Lähmungserscheinungen (langgestreckte Lage des Tieres etc.), starke Verlangsamung der Atmung, luftschnappendes Atmen und dyspnoische Krämpfe. Das Homoconiin wirkt demnach in kleinsten Gaben wie das Coniin (Schreckhaftigkeit); doch tritt mit Erhöhung der Dosis bei dem Homoconiin schon sehr bald zu den Zeichen der Erregung solche der Schwäche, der Lähmung hinzu.

Nach Hope's Darstellung der Wirkung des n-Methylconiin bringt dieses in kleinsten Gaben zunächst auch Schreckhaftigkeit, dann aber sehr bald heftige Krämpfe, die als emprosthotonische bezeichnet wurden, während die Atmung beschleunigt war. Erscheinungen der Lähmung wurden erst bei sehr grossen Dosen beobachtet, nach Gaben, die den Tötungsgaben sehr nahe liegen. Man erkennt aus diesen Angaben, dass das am Stickstoff methylierte Coniin geradezu als ein Krampfgift bezeichnet werden kann, sich also ganz bedeutend von dem Homoconiin unterscheidet.

2. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
25	316	13,5	42,72	Krampf, Lähmung, Tod nach 42 m.
26	339	13,6	40,18	Erbrechen nach $5^1/_2$ m, 9mal in $6^3/_4$ m, Krampf, Lähmung, Tod nach 27 m.
27	389	15,1	38,82	» » $4^1/_2$ m, 4mal in $7^1/_2$ m, Krampf, Lähmung, Tod nach 41 m.
28	390	14,6	37,44	» » $2^3/_4$ m, 10mal in 18 m, Krampf, Lähmung; später 5mal Erbrechen.
29	322	11,65	36,18	» » 15 m, 2mal in 7 m, Krampf, Lähmung, Tod nach 61 m.
30	332	11,6	34,94	Krampf, Lähmung.
31	338	11,0	32,55	» » später Erbrechen.
32	332	10,0	30,12	Erbrechen nach 6 m, 10mal in $24^1/_2$ m, Krampf?, Lähmung; später 3mal Erbrechen.
33	282	7,75	27,48	» » 6 m, 6mal in 11 m, Lähmung.
34	278	6,95	25	» » $6^1/_2$ m, 7mal in $14^1/_2$ m, Schwäche.
35	342	7,7	22,51	Schwäche.
36	313	6,3	20,13	Erbrechen nach $7^1/_2$ m, 4mal in 20 m.
37	274	4,8	17,5	» » 26 m, 4 » » $14^1/_2$ m.
38	327	5	15,29	» » $5^1/_2$ m, 9 » » 21 m.
39	316	4	12,66	» » 8 m, 10 » » 53 m.
40	332	3,75	11,3	» » $6^1/_2$ m, 10 » » $23^1/_2$ m.
41	321	3	9,38	» » 17 m, 2 » » 1 m.
42	342	3,1	9,06	Keine Wirkung.
43	289	2,4	8,30	»
44	393	3	7,63	» »

25. Versuch.

316 g schwere Taube.

10h 10m: Einspritzung von 13,5 mg Homoconiinsalz.
11m: 17 Atmungen in 15 Sec.
12½m: Steht einige Zeit auf einem Fuss, indem das rechte Bein krampfig nach hinten gestreckt wird.
13½m: Wanken; wiederholt nach hinten austreten.
14m: 15 Atmungen in 15 Sec.
17m: Sehr grosse Unruhe, tritt häufig nach hinten aus, die Krallen des rechten Fusses sind flectiert.
19m: Indem die Beine krampfig steif nach hinten gestreckt werden, fällt das Tier auf die Brust unter stärkerem Flügelschlagen; Kopf etwas zurückgebeugt.
20m: Stärkeres Flügelschlagen.
21m: 11 Atmungen in 15 Sec.
28m: 9 Atmungen in 15 Sec., noch immer sind die Beine krampfig steif nach hinten gestreckt, Kopf zurückgebeugt; sonst liegt das Tier ruhig.
35m: 8 Atmungen in 15 Sec.
41m: Stärkere krampfige Bewegungen.
49m: Zuckungen der Flügel, die sich in der nächsten Zeit öfters wiederholen.
50m: 7 Atmungen in 15 Sec.
51m: Wiederholt Zuckungen der Flügel, alsdann schwache allgemeine Krampfaffection und
52m: Tod.

26. Versuch.

339 g schwere Taube.

10h 58m: Einspritzung von 13,6 mg Homoconiinsalz.
11h 1m: 31 Atmungen in 15 Sec.
3m: 23 Atmungen in 15 Sec.
3½, 4, 4½, 5, 6, 7, 7½, 8, 10¼m: Jedes Mal Erbrechen.
12m: Fällt auf die Brust unter starkem Flügelschlagen, Beine krampfig nach hinten gestreckt, Kopf zurückgebeugt.
13½m: 8 Atmungen in 15 Sec., heftiges Flügelschlagen.
16m: 5—6 Atmungen in 15 Sec., Schnabel dabei etwas geöffnet.

11h 17m: Schwache Zuckungen in den Flügeln.
18¼m: Dies tritt jetzt häufiger ein.
20m: 5 Atmungen in 15 Sec., sehr tief mit Schnabelöffnen und Rückwärtsbeugen des Kopfes; Beine noch immer krampfig nach hinten gestreckt, in den Gelenken schwer beweglich.
23½m: 9 Atmungen in 30 Sec.
24½m: Stärkere Zuckungen in den Brustmuskeln, der Kopf sinkt dann nach vorn; die bisher gerade nach hinten gestreckten Beine sinken herab; die Atmung wird langsamer.
25m: Letzte Inspiration.

27. Versuch.

389 g schwere Taube.

9h 10m: Einspritzung von 15,1 mg Homoconiinsalz.
11m: 14 Atmungen in 15 Sec.
14½, 16, 18½, 22m: Jedesmal Erbrechen.
25m: Die Beine werden krampfig nach hinten gestreckt für kurze Zeit.
27m: Krallen stark flectiert, Tier fällt jetzt auf die Brust, Beine krampfig nach hinten.
28m: 10 Atmungen in 15 Sec.
30m: 8 Atmungen in 15 Sec., mit Schnabelöffnen und stärkeren Zuckungen.
46m: 8 Atmungen in 15 Sec.
48m: Zuckungen mit Rückwärtsbeugen des sonst nach vorn gerichteten Kopfes.
50m: Noch immer Zuckungen.
50½m: Schwacher allgemeiner Krampf.
51m: Tod.

28. Versuch.

390 g schwere Taube.

8h 54m: Einspritzung von 14,6 mg Homoconiinsalz.
56½m: 13 Atmungen in 15 Sec.
56¾, 58, 59, 9h 2¼, 4¾, 5m: Jedesmal Erbrechen.
9h 6¼m: 6 Atmungen in 15 Sec., geht wankend, etwas krampfig.
9, 9½, 10¼m: Jedesmal Erbrechen.

9h 13½m: Die Taube fällt plötzlich nieder, erhebt sich wieder durch Flügelschlagen.
14¾m: Erbrechen.
15m: Fällt auf die Brust, richtet sich unter Flügelschlagen wieder auf.
16m: Fällt unter heftigem Flügelschlagen auf die Brust, kann nicht mehr stehen, obwohl die Beine nicht krampfig nach hinten gestreckt sind. Kopf zurückgebeugt.
18m: 9 Atmungen in 15 Sec., mit Schnabelöffnen.
50m: 10 Atmungen in 15 Sec.
10h 13m: 9 Atmungen in 15 Sec., kann noch nicht stehen.
22½m: Steht wieder, schwankt.
24, 25m: Jedesmal Erbrechen, hin und wieder eigentümliches Zittern des Kopfes.
45, 46, 11h 11m: Jedesmal Erbrechen; erholt sich wieder.

32. Versuch.

332 g schwere Taube.

9h 24m: Einspritzung von 10 mg Homoconiinsalz.
29½m: 12 Atmungen in 15 Sec.
30, 33, 33½, 38m: Jedesmal Erbrechen.
39m: 9 Atmungen in 15 Sec., tritt öfters nach hinten aus.
41, 43, 45¼, 47m: Jedesmal Erbrechen.
49m: 10 Atmungen in 15 Sec., geht taumelnd und schwankend.
52, 54½m: Jedesmal Erbrechen.
10h 2m: Fällt auf die Brust; Beine nicht nach hinten gestreckt.
12m: 11 Atmungen in 15 Sec., Schnabel dabei etwas geöffnet.
24m: Schwache Zuckungen der Flügel und des Schwanzes.
36m: 10 Atmungen in 15 Sec.
49m: Steht wieder, aber schwankend.
11h 12m: 10 Atmungen in 15 Sec.
20, 20½, 21m: Jedesmal Erbrechen, erholt sich wieder.

39. Versuch.

316 g schwere Taube.

9h 30m: Einspritzung von 4 mg Homoconiinsalz.
33m: 10 Atmungen in 15 Sec.
38, 43, 44, 45½, 59, 59¼, 59½m: Jedesmal Erbrechen.

10h 15m: 6 Atmungen in 15 Sec.
27, 30, 31m: Jedesmal Erbrechen.

Kleinste, eben wirksame Gaben Homoconiin rufen nach längerer Zeit die typischen Brechbewegungen hervor. Steigerung der Gabe von etwa ¼ der Tötungsdosis an vermag zunächst weitere Erscheinungen nicht hervorzubringen; erst wenn über 60 % jener normalen Menge eingeführt wird, ist bei dem Tiere eine grosse Unsicherheit und Schwanken zu beobachten, offenbar Zeichen der Schwäche, d. h. der beginnenden Lähmung. — Wird etwas mehr als ¾ der Normalgabe beigebracht, so macht sich die lähmende Einwirkung des Giftes schon stärker bemerklich. Die Taube, die vorher schon unsicher und schwankend sich fortbewegte, fällt jetzt plötzlich auf die Brust, erhebt sich unter Flügelschlagen wieder, um bald darauf abermals hinzusinken und von nun an, halb sitzend, halb liegend, zu verharren, ein Zustand, der längere Zeit andauern kann. Eine abermalige Erhöhung der Dosis um ca. 7 % bringt nunmehr die ersten Erscheinungen des Krampfes, der sich schon bei dem Gehen des Tieres bemerklich macht, dann aber durch wiederholtes lebhaftes Muskelschwirren und Rückwärtsbeugen des Nackens sich äussert. Häufig wurde bei den betreffenden Versuchen schon bald nach der Einspritzung, während der ersten Periode des Erbrechens, ein Austreten der Beine beobachtet. Fällt dann die Taube auf die Brust, so bemerkt man, dass daran nicht allein die Schwäche schuld sein kann, sondern auch krampfige Wirkung, denn die Beine sind jetzt, wenn auch nicht krampfig steif und unbeweglich, so doch nach hinten gestreckt, und bleiben auch in dieser Lage längere Zeit, während das Tier auf der Brust ruht. Gleichzeitig ist der Kopf stärker nach dem Nacken zurückgebeugt. Während dieser Zeit der Vergiftung konnten hin und wieder schwaches Flügelschlagen, auch Zuckungen des Schwanzes beobachtet werden. Später erhebt sich das Tier wieder und stellen sich dann auch die typischen Brechanfälle nach langer Pause wieder ein. — Ist die Tötungsgabe eingeführt, so treten bei dem auf der Brust liegenden Tiere, dessen Atmung verlangsamt, etwas erschwert und mit Schnabelöffnen erfolgt, Zuckungen ein, anfangs seltener, dann immer häufiger und schliesslich fast jeder Inspiration vorhergehend. Diese Krampferscheinungen nehmen an Stärke anfangs zu, dann wieder ab und hören meist kurz vor dem Tode auf. — Gaben, die die einfache Tötungsdosis über-

schreiten, brachten zu den bisher geschilderten noch eine wichtige Erscheinung hinzu, den sog. Beinkrampf, d. h. die krampfige Affection beider Beine, die darin beruht, dass letztere gerade und steif nach hinten gestreckt werden, und zwar für längere Zeit dauernd, bei starker Flexion der Krallen. Die Beine sind während dessen in den Gelenken schwer resp. nicht bewegbar; der Kopf ist stark zurückgebeugt. Stärkeres krampfiges Flügelschlagen wurde ebenfalls bei den betreffenden Versuchen beobachtet, wie aus den Protokollauszügen des 25. und 26. Versuches hervorgeht.

Auch hier erscheint es zweckmässig, zum Vergleiche erst das zu erwähnen, was über die Wirkung des Coniin und n-Methylconiin bekannt ist.

Martens verzeichnet als Erscheinungen der Coniinwirkung zahlreiche Brechanfälle, später Unsicherheit der Bewegungen und Taumeln, dann Krämpfe, besonders den Beinkrampf, schliesslich Lähmung mit dyspnoischen Krämpfen. — Der Vergleich dieser Angaben mit der von mir eben gegebenen Schilderung lässt eine grosse Übereinstimmung der Wirkung beider Substanzen erkennen. Es erweckt den Eindruck, als wenn beide Gifte bei der Taube qualitativ gleich wirkten und nur quantitativ sich unterscheiden.

Bezüglich der Wirkung des n-Methylconiin müssen wir uns ebenfalls an die von Hope gegebene Schilderung halten. Nach dieser bewirkt das Gift zunächst nur Brechanfälle, dann bald starke Krampfaffection, Beinkrampf und allgemeinen Krampf mit zum Teil erheblicher Beschleunigung der Atmung und erst, wenn fast die Tötungsdosis beigebracht, treten Lähmungserscheinungen hinzu. Auch für die Taube ist demnach das n-Methylconiin ein hauptsächlich krampferzeugendes Gift, während das Homoconiin mehr lähmend einwirkt.

Zu dem ***quantitativen*** Vergleich der Wirkungen des Coniin und Homoconiin übergehend führe ich hier zunächst die wichtigsten Ergebnisse tabellarisch vor.

Tabelle 3.

		Coniin.	Homoconiin.	
Maus.	Tötungsgabe	75,05 mg ‰ = 100	67,538 mg ‰ = 100	wie 100 : 89,98
	Krampf	50	51,9	
	Lähmung	66,9	50,1	
Taube.	Tötungsgabe	40,28 mg ‰ = 100	36,18 mg ‰ = 100	wie 100 : 89,82
	Beinkrampf	83,3	107,3	
	Krampfig	83,8	83,3	
	Lähmung	68	76	
	Erbrechen	49,5	25,9	

Überblickt man die vorstehend gegebene Zusammenstellung, so erkennt man sofort, dass der Vergleich bezüglich der Wirkung auf die Maus complicierter ist als bezüglich der Wirkung auf die Taube; wechselt doch bei ersterer Tierart die Reihenfolge der Erscheinungen. Das Coniin bedingt bei der Maus schon durch die halbe Tötungsgabe krampfartige Erscheinungen, zu denen bei Steigerung auf $^2/_3$ der Normalgabe Lähmung hinzutritt. Bei dem Homoconiin ist auch die halbe Tötungsdosis aufzuwenden, um sichtbare Wirkung hervortreten zu lassen. Doch treten dann — wenn wir ganz geringfügige Unterschiede der Dosierung ausser Acht lassen — erregende und lähmende Wirkung gleichzeitig ein; wollen wir freilich das durch die Versuche festgestellte voll und ganz berücksichtigen, dann müssen wir sagen: die Lähmung geht dem Krampfe voran.

Für die Taube ist quantitativ die Reihenfolge der Erscheinungen die gleiche. Das früheste Zeichen der Vergiftung ist das Erbrechen, das bei dem Coniin durch die Hälfte der Tötungsdosis, bei dem Homoconiin schon durch ein Viertel ausgelöst wird. Es ist somit die Taube bezüglich dieser Gifterscheinung gegen das Homoconiin empfindlicher wie gegen das Coniin. Das Coniin bringt lähmende Wirkung durch $^7/_{10}$, das Homoconiin durch $^3/_4$ der Normalgabe; krampfige Erscheinungen bringen beide Gifte durch die gleichen Relativmengen hervor, doch ist bezüglich der Intensität dieses Krampfes ein grosser Unterschied. Das Coniin verursacht sofort ausser andern krampfigen Erscheinungen den Beinkrampf, während beim Homoconiin dies Symptom noch nicht

ausgelöst wurde, wenn die minimal letale Dosis eingespritzt war und erst eine Erhöhung um 7 % über die normale Dosis den Beinkrampf brachte.

Zum Schlusse seien noch die ***Tötungsgaben*** mit einander verglichen, unter Zugrundelegung folgender Werte:

	Coniin:	Homoconiin:	n-Methylconiin:
Maus:	100	89,98	135,68.
Taube:	100	89,82	133,56.

Wir erkennen aus vorstehenden Zahlen, dass von den drei hier berücksichtigten Giften das Homoconiin am stärksten wirkt, und zwar für Maus sowohl wie für Taube genau zu $^9/_{10}$ der Coniin-Dosis dem Leben ein Ende setzt. Verglichen mit den entsprechenden Angaben des n-Methylconiin sehen wir zunächst, dass die Wirkungskraft der betreffenden Körper wesentlich beeinflusst wird durch die Stelle, an der die Methylgruppe in das Molekül eingefügt ist: Ist dies der Fall an dem Stickstoff — wodurch die Imidbase zur Nitrilbase umgewandelt wird — so wird die Wirkungskraft ganz erheblich abgeschwächt (n-Methylconiin); ist es der Fall an der Seitenkette, so erfährt die Wirkung dadurch eine nicht unerhebliche Verstärkung (Homoconiin). Bezüglich der Wirkungsart bestehen ebenfalls ganz erhebliche Unterschiede! Zeigt doch die Nitrilbase gegenüber der Imidbase vorherrschend den Character eines Krampfgiftes, während die Wirkung des Homoconiin von dem Coniin sich nicht sehr bedeutend unterscheidet, resp. wenn man alles genau nimmt, das Homoconiin vielleicht etwas stärker lähmend wirkt, etwas weniger erregend als das Coniin.

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Falck spreche ich für die Überlassung dieser Arbeit und die gütige Unterstützung bei deren Bearbeitung meinen verbindlichsten Dank aus.

Vita.

Ich, Ernst Scholten, katholischer Confession, wurde geboren zu Rees am Rhein am 13. Juni 1867, besuchte in meiner Vaterstadt die Volksschule, von Ostern 1879 an das Gymnasium zu Emmerich am Rhein und später das Archi-Gymnasium zu Soest in Westfalen. Nachdem ich Ostern 1887 das Zeugnis der Reife erhalten und dann meiner Dienstpflicht Genüge geleistet hatte, studierte ich Medicin an den Universitäten Berlin, Freiburg, Marburg, Göttingen, Kiel; in Göttingen bestand ich Herbst 1889 das tentamen physicum, in Kiel am 23. April 1893 das medicinische Staatsexamen und am 18. Mai das examen rigorosum.